

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-503924

(43) 公表日 平成9年(1997)4月22日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 B 5/00		0277-2 J	A 6 1 B 5/00 N
G 0 1 N 33/66		0276-2 J	G 0 1 N 33/66 A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平7-504544
(86) (22) 出願日 平成6年(1994)6月14日
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)1月16日
(86) 国際出願番号 PCT/US94/06684
(87) 国際公開番号 WO95/02357
(87) 国際公開日 平成7年(1995)1月26日
(31) 優先権主張番号 08/092,975
(32) 優先日 1993年7月16日
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, FI, JP, K R, NO, NZ

(71) 出願人 シグナス、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94063,
レッドウッド シティ, ペノブスコット
ドライブ 400
(72) 発明者 アズィミ, ヌーシン ティー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94065,
レッドウッド シティ, ベイ ハーバー
ドライブ 807
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

(54) 【発明の名称】 非侵襲性グルコースモニター

(57) 【要約】

本発明は、非侵襲性のグルコースモニタリング装置、および患者の皮膚を通して間質液からグルコースを採集するための、熱、電気または化学薬剤に依存しない方法である。さらに、この方法および装置は、リアルタイムに、即ち、糖尿病患者が、血中グルコースレベルを正すための適切な行動をとらせるに十分に短い時間に血中グルコースをモニターする。水のようなグルコース採集媒体を含むリザーバー(12)を備える採集デバイス(10)を、所定時間、患者の皮膚の角質層に対して配置する。所定時間の終わりにグルコース採集媒体の少なくとも一部をリザーバーから取り出し、グルコース濃度について分析する。

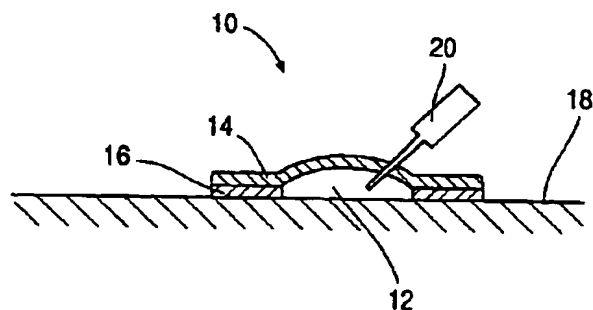


FIG. 1

【特許請求の範囲】

1. 発汗誘導剤または浸透性増強剤を用いることなく、患者の皮膚を通して血中グルコースをモニターする非侵襲性的方法であって、以下の工程を包含する、方法：

患者の皮膚に隣接してグルコース採集媒体のリザーバーを配置する工程；および

該グルコース採集媒体を分析して採集されたグルコースの量を測定する工程。

2. 前記グルコース採集媒体が水を含む、請求項 1 に記載の方法。

3. 前記リザーバーが患者の皮膚に面した側面開口部を有し、その結果、グルコース採集媒体が患者の皮膚に直接接触する、請求項 1 に記載の方法。

4. 前記リザーバーが、グルコース採集媒体と患者の皮膚との間に配置された移送膜を備える、請求項 1 に記載の方法。

5. 前記分析工程がパルス電流測定検出を包含する、請求項 1 に記載の方法。

6. 前記分析工程が 5 分から 10 分の範囲の所定時間の終わりに行われる、請求項 1 に記載の方法。

7. 前記グルコース採集媒体が実質的に水からなる、請求項 6 に記載の方法。

8. 前記分析工程の前に、前記リザーバーから前記グルコース採集媒体を取り出す工程をさらに包含する請求項 7 に記載の方法。

9. 前記分析工程がパルス電流測定検出を包含する、請求項 8 に記載の方法。

10. 前記分析工程が、グルコース応答性酵素をグルコース採集媒体に曝露することを包含し、該酵素が指示電極に接している、請求項 1 に記載の方法。

11. 発汗誘導剤または浸透性増強剤を用いることなく、患者の皮膚を通して患者からグルコースを採集する非侵襲性的方法であって、患者の皮膚に隣接してグルコース採集媒体のリザーバーをある時間配置する工程、および該リザーバーから該グルコース採集媒体の少なくとも一部を取り出す工程を包含する、方法。

12. 発汗誘導剤または浸透性増強剤を用いることなく、患者の皮膚を通して患者からグルコースを採集する非侵襲性的方法であって、患者の皮膚に隣接してグルコース採集媒体のリザーバーを配置する工程、およびグルコース応答性酵素を

該グルコース採集媒体に曝露する工程を包含し、該グルコース応答性酵素が指示電極に接している、方法。

13. グルコース採集デバイスであって、

発汗誘導剤または浸透性増強剤を用いることなくリアルタイムで患者からグルコースを採集するためのグルコース採集媒体を含む、リザーバー；および

グルコースが患者の皮膚を通して移動し得るように、該デバイスを患者に付着させるための手段、

を備える、デバイス。

14. 前記グルコース採集媒体が水を含む、請求項13に記載のデバイス。

15. 前記付着のための手段が、接着剤を含む、請求項13に記載のデバイス。

16. 前記デバイスを患者から脱着することなく前記リザーバーから前記グルコース採集媒体を抽出する手段をさらに備える、請求項13に記載のデバイス。

17. 浸透性増強剤または発汗誘導剤を用いることなくリアルタイムで患者から

グルコースを採集するためのグルコース採集媒体を含む、リザーバー；およびグルコースが患者の皮膚を通して移動し得るように、該デバイスを患者に付着させるための手段；を備えるグルコース採集デバイス；および

該グルコース採集媒体内のグルコース濃度を測定するための手段；

を含む、グルコースモニターシステム。

18. 前記測定手段が、前記グルコース採集媒体に接するグルコース応答性酵素、該酵素に接する指示電極、前記患者の皮膚に接する参照電極、および該指示電極と該参照電極とに電気的に接触する装置を含む、請求項17に記載のグルコースモニターシステム。

【発明の詳細な説明】**非侵襲性グルコースモニター****発明の背景**

本発明は、一般に、グルコース採集およびグルコース濃度測定のための方法および装置に関する。より特定すれば、本発明は、非侵襲的に患者の皮膚を通して血中グルコースレベルをモニターするための方法および装置に関する。

糖尿病(diabetes mellitus)を患う人々は、1日の経過の間血中グルコースレベルをモニターしなければならない。血中グルコースレベルを測定する最も一般的な先行技術の方法は、被験者の血液の一部分を実際に引き抜き、そしてその試料について化学的分析を行うことによる。しかし、血液を連続的に引き抜くことは、患者にとって安全性についての危険を生じる。

先行技術は、血中グルコースレベルを測定するための「非侵襲性」の方法について記載している。これらの、恐らくは非侵襲性方法は、化学薬剤、電気、熱、または陰圧の付与を実際に含み、血液以外の体液（これは、血液ではないが血中グルコースレベルと相関するグルコースのレベルを含み得る）を取り出す。例えば、米国特許第5,161,532号は、患者の皮膚を通して間質液をセンサーに取り出すためにポンプを用いるグルコースセンサーを記載する。この'532特許は、間質液中の任意のグルコースがセンサー内の化学薬品と反応し、一對の電極により検出される電気信号を生じることを記載する。

米国特許第5,036,861号は、患者の手首に貼った皮膚パッチ(patch)を通して患者の汗を採集するグルコースモニターを記載する。イオン導入法(iontophoresis)が、ゲルを患者の皮膚中に経皮的に導入するために使用されている。ゲルは、外分泌汗腺の分泌機構を刺激するためのコリン作動性の薬剤、およびグルコースが汗腺から皮膚パッチに移動するときに汗からのグルコースの損失を最小限にするまたは妨げる薬剤を含んでいる。'532特許のように、'861特許に記載されるデバイスは、電極を用いて採集された汗中のグルコースレベルを測定する。

米国特許第5,139,023号は、血中グルコースをモニターするために、さらに別の「非侵襲性」装置、および方法を記載する。このモニターは、患者の上皮膜に

に対する受容媒体を保持する容器(housing)中に含まれるグルコース採集媒体(例えば、水)を含む。このグルコース採集媒体は、上皮の膜を通しての間質液からモニター中へのグルコース浸透性を増強させる天然の胆汁酸塩のような浸透増強化学薬剤を含む。しかし、'023の方法および装置によるグルコースを収集する試みでは、何らかの浸透増強剤なしではグルコースが少しでも収集されたことは示されなかった。

最後に、公開された欧州特許出願EP 0 304 304は、経皮的グルコース検出システムを開示し、そこでは検出器は検出化学薬剤で飽和した多孔性キャリアを含む。この検出器は、患者の皮膚に接着的に付着する。膜が検出化学薬剤の検出器からの移動を妨げるバリアとして作用し、その一方グルコースの検出器中への移動を許容する。グルコースと検出化学薬剤との相互作用により6時間から12時間で、感知できる色変化が引き起こされる。このデバイスはグルコースの存在を検出するのみである；このデバイスは検出器中のグルコースの実際の量を測定しない。

発明の要旨

本発明は、真に非侵襲性のグルコースモニタリング装置、および患者の皮膚を通して間質液からグルコースを採集するための、熱、電気または化学薬剤に依存しない方法を提供する。さらに、本発明の方法および装置は、リアルタイムに、即ち、糖尿病患者が、血中グルコースレベルを正すための適切な行動をとらせるに十分に短い時間に血中グルコースをモニターする。

好ましい実施態様では、採集デバイスは、所定の時間、患者の皮膚の角質層に対して配置されるグルコース採集媒体(例えば、水)を含むリザーバーを備える。グルコース採集媒体の少なくとも一部は、所定の時間の終わりにリザーバーから取り出され、そしてグルコースについて分析される。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の好ましい実施態様によるグルコース収集デバイスの側断面図である。

図2は、好適なグルコース採集デバイスの底面図である。

図3は、本発明に使用されるグルコース分析方法に用いるセンサーの断面図である。

図4は、本発明によるグルコースモニタリングシステムの略図である。

好適な態様の詳細な説明

本発明は、血中グルコースレベルをモニターするための簡易でかつ非侵襲性の方法を提示する。患者の間質液中および患者の汗中にグルコースが見い出され得ることが周知である。しかし、これまでは、グルコースは浸透増強剤の使用なしでは、リアルタイムに検出可能な量で患者の皮膚を横切ることが出来ないと考えられていた。米国特許第5,139,023号、第7欄、第3行目を参照のこと。また、汗または間質液が患者から実際に抽出されるときでさえ、活性な薬理学的薬剤が、抽出された試料中のグルコースの存在を維持するために必要であると考えられている。例えば、米国特許第5,036,861号、第3欄、第1～10行目参照のこと。

本発明は、患者から実際に間質液を抽出することなく、かつ発汗誘導剤、グルコース保存剤、または浸透増強剤を使用することなく、真に非侵襲性の様式で血中グルコースを検出するための方法および装置である。好ましい実施態様では、グルコースは患者の皮膚の角質層を通して、グルコース採集媒体を含むリザーバーにより収集される。所定の時間の経過後、グルコース採集媒体を分析し、存在するグルコースの量を測定する。

本発明を実施するための好ましい採集デバイスを図1および2に示す。デバイス10は、カバー14に接するリザーバー12、接着層16、および患者の皮膚18の角質層を備える。図2にその一部が示されるように、このデバイスは、プラスチックカバー14を、卵型またはその他の形態の穴部が形成された両面接着剤16に付着することにより形成される。好ましい実施態様において、カバー14は、セロハンプラスチックから形成され、そして接着層16は、Avery両面接着剤、部品番号MED3044である。

好ましいグルコース採集媒体は蒸留脱イオン水である。好適な方法によれば、蒸留脱イオン水が、皮下針およびシリンジ20を通してリザーバー12中に注入される。先行技術における反対の示唆にかかわらず、グルコースが患者の間質液から

皮膚18を通してリザーバー12内の水中に移動する。この水が患者の皮膚に対して所定の時間とどまった後、分析のために引き抜かれる。このグルコース採集デバイスおよび方法は、化学薬剤または機械的抽出を使用することなく、患者からグルコースを採集し得る。

あるいは、ヒドロゲルが採集媒体として使用され得る。適切なヒドロゲルは、米国特許第5,139,023号に記載されている。

リザーバーからの水（または他の採集媒体）を周期的な間隔（好ましくは、5～10分の間隔）で抽出し、そして分析してそのグルコース含量を決定し得る。好ましいグルコース分析法は、LaCourseらによって「パルスボルタンメトリーに基づく炭水化物のパルス電流検出のための波形の最適化」65Analytical Chemistry 50-55 (1993年1月1日)に記載されているが、他の分析法も使用され得る。好ましいパルス電流ボルタンメトリー(pulse amperometric voltammetry (PAD))分析法では、高速液体クロマトグラフィーと、二方向電圧波形を用いる電気化学的検出とを組み合わせている。特に、リザーバーから抽出した水をクロマトグラフィーカラム上で拡散させる。このカラムをNaOH溶液のような高圧の溶媒で洗浄する。溶液中の2つの電極の間にステップ状電圧波形を印加する。この電極のうちの1つは金回転円板電極(gold rotating disk electrode)である。電圧波形は3つの部分を有する：40msより長い検出時間については、-200mVから+400mVの範囲の検出電位、約60msより長いものについては300mVから800mVの範囲の酸化電位、そして約60msより長いものについては-800mVから+100mVの範囲の還元電位。印加した電圧に対する金電極の電極電流のプロットによって、グルコースのような特定の溶質について固有の電圧値において特徴的なピークを有する曲線が得られる。このピークの振幅またはピーク面積がその溶質の濃度の測定値となる。

別のグルコース濃度分析法を図3および4に示す。このグルコース測定手法の実施態様は、米国特許第5,165,407号に記載されている酵素的手法と同様であり、採集デバイスからのグルコース採集媒体の抽出を必要としない。

グルコースセンサー30を図3に詳細に示す。センサーボディー32は、ステンレス鋼中空管状針34内に納められている。このセンサーボディーは、テフロン(Teflon)被覆された白金-イリジウムワイヤ36(90%Pt/10%Ir)を有し、このワイヤは

全体で外径約0.2mmを有し、そしてその中に形成されたキャビティ38を有する。キャビティ38は長さ約1.0mmであり、そしてワイヤ36の遠位端から約3.0mmに位置する。グルコースオキシダーゼ層40はキャビティ38内に固定化され、そしてPt-Irワイヤの表面に付着した酢酸セルロースポリマー層を含み、この酢酸セルロース上にグルタルアルデヒドを介してグルコースオキシダーゼが架橋しており、指示電極を形成する。この手順は米国特許第5,165,407号により詳細に記載されている。この指示電極全体は、これも米国特許第5,165,407号に記載されているようにポリウレタンの膜42で覆われており、指示電極へのグルコースの拡散速度が制御される。

針34は、その鋭利な遠位端46に近接して開口部44を有し、層40を曝露する。図に示されるように、シリコーンゴム栓48が針の一端を塞ぎ、エポキシのビーズ50が他の端を塞ぐ。針の近位端を巻いているプラスチックシート52が、ホルダーとして働く。

図4は、この別のグルコース分析法を用いるグルコース採集および測定系の略図を示す。図3を参照して上述したセンサー30が、上記で図1および2を参照して記載したように、センサーの開口部44がグルコース採集媒体12に曝露されるように、患者の皮膚18に付着したグルコース採集デバイスに挿入される。導線60が、センサー30の指示電極からグルコース測定装置62まで通じている。第2の導線64が患者の皮膚18に付着した参照電極から通じている。装置62は導線60および64を通して電圧を印加する。測定されたこれらの電極間の電流は、当該分野で公知の方法で、採集媒体中のグルコースの濃度と関係づけられる。

本発明は、以下の実施例を通してさらに説明され得る。これらの実施例は、特許請求されるいかなる実施態様をも限定することを意図しない。

実施例 1～5

図1および2に示される装置と実質的に同様の装置を用いて、ヒト成人からグルコースを採集した。このデバイスを患者の前腕の皮膚の角質層上に付着させ、そして最初に、蒸留した脱イオン水0.5mlからなる試料を皮下針およびシリンジを通じてこのデバイスのリザーバーに充填した。5分後にこの試料をリザーバー

から取り出し、そして5分間隔で全部で30分間、蒸留脱イオン水の新しい試料で置換した。最後の試料は、取り出して分析する前に30分間リザーバー中に維持した。

抜き出した試料をパルス電流ボルタンメトリーを用いて分析した。結果を表 I に示す。グルコース濃度はマイクロモルで表した。

表 I

試料	1	2	3	4	5
0-5 分	3.13 μ M	2.86 μ M	6.10 μ M	9.24 μ M	1.66 μ M
5-10 分	1.74 "	1.42 "	3.80 "	4.07 "	1.05 "
10-15 分	1.08 "	0.85 "	2.53 "	2.90 "	0.83 "
15-20 分	1.44 "	0.88 "	1.67 "	2.24 "	0.56 "
20-25 分	1.13 "	0.46 "	1.48 "	2.57 "	0.70 "
25-30 分	0.77 "	0.56 "	1.15 "	3.07 "	1.09 "
30-60 分	1.91 "	1.46 "	3.35 "	13.5 "	1.20 "

【図1】

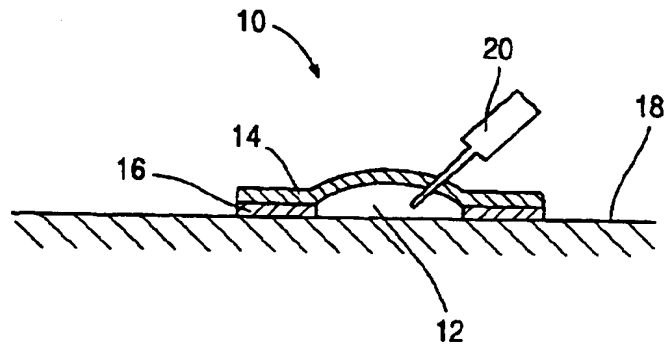


FIG. 1

【図2】

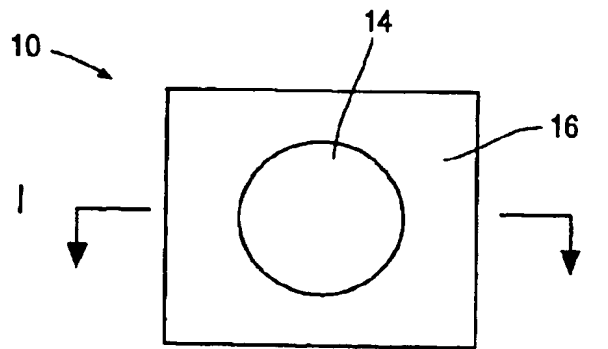


FIG. 2

【図3】

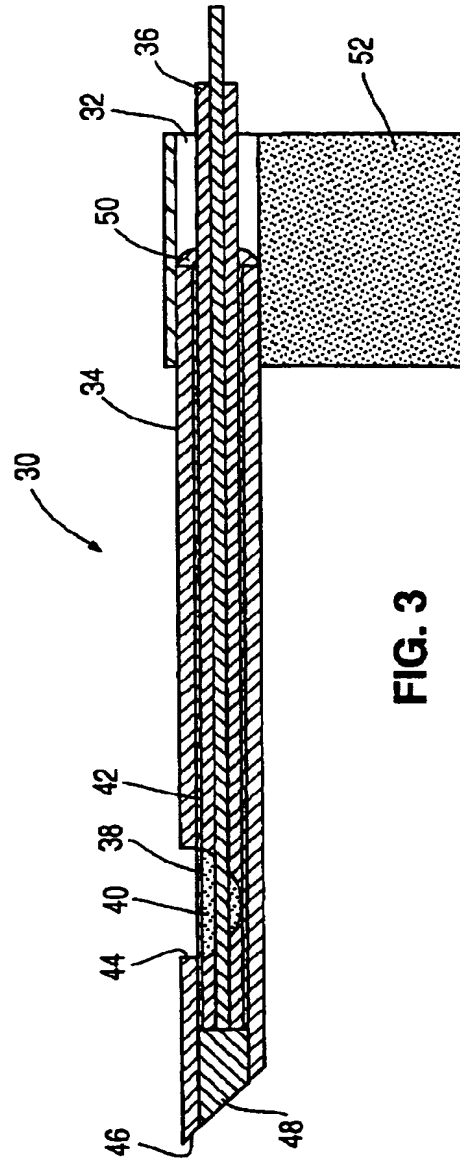


FIG. 3

【図4】

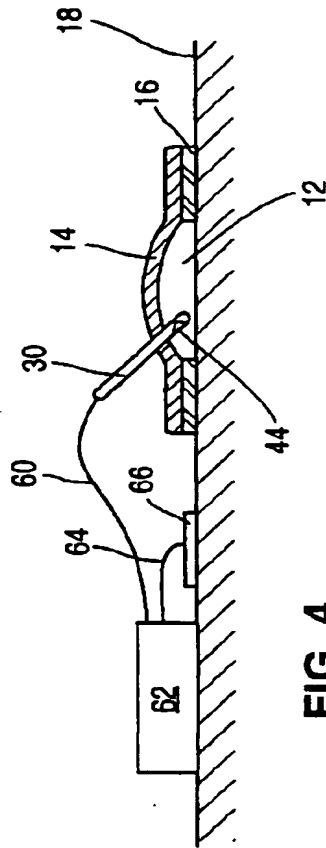


FIG. 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US94/06684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(5) : A61B 5/00 US CL : 128/632, 636, 760 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 128/632, 635-637, 760, 771; 422/58; 604/312, 328		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) NONE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, A, 5,076,273, (SCHÖENDORFER ET AL.), 31 December 1991. See column 5 line 49 to column 6 line 48.	1, 4, 13, 15, 17
Y		2, 3, 5-13, 14, 16, 18
Y	US, A, 5,139,023, (STANLEY ET AL.), 18 August 1992. See column 14, lines 8-11.	2, 3, 5-9, 11, 14
Y	US, A, 5,056,521, (PARSONS ET AL.), 15 October 1991. See column 2, lines 21-24.	10, 12, 16, 18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 21 SEPTEMBER 1994		Date of mailing of the international search report 25 OCT 1994
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Angela Sykes</i> ANGELA SYKES Telephone No. (703) 308-2713